



<b>(51) 国際特許分類6</b> <b>A61K 31/505, 31/52, 9/08, 47/38</b>	<b>A1</b>	<b>(11) 国際公開番号</b> <b>WO99/16447</b>  <b>(43) 国際公開日</b> 1999年4月8日(08.04.99)
<b>(21) 国際出願番号</b> PCT/JP98/04333  <b>(22) 国際出願日</b> 1998年9月28日(28.09.98)  <b>(30) 優先権データ</b> 特願平9/277976      1997年9月26日(26.09.97)      JP  <b>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)</b> わかもと製薬株式会社 (WAKAMOTO PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒103-8330 東京都中央区日本橋室町1丁目5番3号 Tokyo, (JP)  <b>(72) 発明者 ; および</b> <b>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ)</b> 鈴木秀一(SUZUKI, Hidekazu)[JP/JP] 小川裕之(OGAWA, Hiroyuki)[JP/JP] 武内正史(TAKEUCHI, Masanobu)[JP/JP] 斎藤嘉章(SAITO, Yoshiaki)[JP/JP] 〒103-8330 東京都中央区日本橋室町1丁目5番3号 わかもと製薬株式会社内 Tokyo, (JP)		<b>(74) 代理人</b> 弁理士 中村 稔, 外(NAKAMURA, Minoru et al.) 〒100-8355 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号 新東京ビル646号 Tokyo, (JP)  <b>(81) 指定国</b> AU, BR, CA, CN, IL, JP, KR, NO, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  添付公開書類 国際調査報告書
<b>(54) Title:    AQUEOUS PREPARATION CONTAINING ANTIVIRAL AGENT HAVING PURINE OR PYRIMIDINE SKELETON</b>  <b>(54) 発明の名称</b> プリン骨格又はピリミジン骨格を有する抗ウィルス剤を含有する水性製剤  <b>(57) Abstract</b> An aqueous preparation which is used as a liquid preparation such as an eye drop or nasal drop for infectious diseases attributable to herpesvirus, etc., contains as the active ingredient an antiviral agent having a purine or pyrimidine skeleton, and is prevented from undergoing crystal precipitation in a physiologically acceptable pH range. The aqueous preparation contains a crystal precipitation inhibitor to keep the drug dissolved in the physiologically acceptable pH range and thus prevent crystal precipitation.		

本発明は、ヘルペスウイルス等に起因する感染症に対する点眼薬、点鼻薬等の液剤として、プリン骨格又はピリミジン骨格を有する抗ウイルス剤を有効成分とする生理的に容認される pH 領域における結晶の析出を防止した水性製剤を提供することを目的とする。プリン骨格又はピリミジン骨格を有する抗ウイルス剤を有効成分とする水性製剤において、結晶析出防止剤を用い、薬物を生理的に容認される pH 領域で溶解し、結晶の析出を防止した本発明の水性製剤により上記目的は達成される。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	ES スペイン	LI リヒテンシュタイン	SG シンガポール
AL アルバニア	FI フィンランド	LK スリ・ランカ	SI スロヴェニア
AM アルメニア	FR フランス	LR リベリア	SK スロヴァキア
AT オーストリア	GA ガボン	LS レソト	SL シェラ・レオネ
AU オーストラリア	GB 英国	LT リトアニア	SN セネガル
AZ アゼルバイジャン	GD グレナダ	LU ルクセンブルグ	SZ スワジランド
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE グルジア	LV ラトヴィア	TD チャード
BB バルバドス	GH ガーナ	MC モナコ	TG トーゴ
BE ベルギー	GM ガンビア	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BF ブルキナ・ファソ	GN ギニア	MG マダガスカル	TM トルクメニスタン
BG ブルガリア	GW ギニア・ビサオ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR トルコ
BJ ベナン	GR ギリシャ	共和国	TT トリニダード・トバゴ
BR ブラジル	HR クロアチア	ML マリ	UA ウクライナ
BY ベラルーシ	HU ハンガリー	MN モンゴル	UG ウガンダ
CA カナダ	ID インドネシア	MR モーリタニア	US 米国
CF 中央アフリカ	IE アイルランド	MW マラウイ	UZ ウズベキスタン
CG コンゴ	IL イスラエル	MX メキシコ	VN ヴェトナム
CH スイス	IN インド	NE ニジェール	YU ユーゴスラビア
CI コートジボアール	IS アイスランド	NL オランダ	ZA 南アフリカ共和国
CM カメルーン	IT イタリア	NO ノールウェー	ZW ジンバブエ
CN 中国	JP 日本	NZ ニュー・ジーランド	
CU キューバ	KE ケニア	PL ポーランド	
CY キプロス	KG キルギスタン	PT ポルトガル	
CZ チェコ	KP 北朝鮮	RO ルーマニア	
DE ドイツ	KR 韓国	RU ロシア	
DK デンマーク	KZ カザフスタン	SD スーダン	
EE エストニア	LC セントルシア	SE スウェーデン	

## 明細書

プリン骨格又はピリミジン骨格を有する抗ウイルス剤を含有する水性製剤

## 技術分野

本発明は、プリン骨格又はピリミジン骨格を有する抗ウイルス薬を含有し、生理的に容認される pH で調製される水性製剤に関するものである。

## 背景技術

アシクロビル、イドクスウリジンに代表されるプリン骨格又はピリミジン骨格を有する抗ウイルス剤は、ヘルペスウイルスに起因する感染症、即ち水痘症、ヘルペス性脳炎・髄膜炎、単純ヘルペス等及びサイトメガロウイルスに起因する感染症、後天性免疫不全症候群等の治療薬として有効な薬物である。

しかし、これらの抗ウイルス剤は水に難溶で、特に生理的 pH 領域において水に対する溶解度が非常に低いことが知られている。また、強いて水性製剤としても短時間で薬物の結晶が析出してくることが知られている。よって、生理的 pH 付近においてこれら抗ウイルス剤を水に溶解し、長期保存可能な水性製剤を調製することは非常に困難であった。

一方で、ヘルペスウイルス感染症の治療において、点眼剤、点鼻剤等の水性製剤に対する期待が高まっている。このように、生理的に容認される pH 付近においてこれら抗ウイルス剤を水に溶解し、長期保存可能な水性製剤が求められている。

このような現状を改善する試みとして、カルボン酸又はキレート剤等の安定化剤及び亜硫酸塩又はオキシカルボン酸等を含有し、pH を 10~13 に調整してアシクロビルを溶解する方法が開示されている（特開平 7-247216 号公報）。

また、特開平 8-268892 号公報では、アシクロビルの溶解補助剤としてポリビニルピロリドンを用いる方法を開示している。この中では、10%のポリビニルピロリドンを用いて 0.2%アシクロビル水性製剤の調製が可能であることを示している。しかし、この中に記載されているように、アシクロビルの生理的 pH 付近での溶解度は 0.14%であり、この技術による溶解性の向上は大きく望めない。

US 5472954 号明細書には、シクロデキストリン誘導体とアシクロビルを錯形成させ、溶解性を向上させる方法が開示されている。

Andrew X. Chen らの報告 (Pharm. Res., 1994 年, 11(3), p398~401)には、ヌクレオシド誘導体であるアデニンの溶解方法としてトリプトファンもしくは、サッカリンを用いることが記載されている。しかしながら、プリン骨格又はピリミジン骨格を有する抗ウイルス剤の溶解性に対する、トリプトファンもしくはサッカリンの効果について具体的な記載はない。また、N-アセチルトリプトファンについては何ら記載がない。さらに、溶解後の保存安定性についても何ら記載がない。

難溶性薬物の溶解方法として、N-アセチルトリプトファンを用いてセファロスポリン誘導体、ピリドンカルボン酸誘導体等を溶かす方法が開示されている(特開平 8-143475 号公報)。しかしながら、プリン骨格又はピリミジン骨格を有する抗ウイルス剤に対する溶解方法については何ら記載がない。また、溶解後の保存安定性についても何ら記載がない。

### 発明の開示

本発明は、アシクロビル、イドクスウリジンに代表されるプリン骨格又はピリミジン骨格を有する抗ウイルス剤を有効成分とし、結晶析出防止剤を含有する水性製剤に関するものである。より詳しくは、抗ウイルス剤と結晶析出防止剤として N-アセチルトリプトファン及び／又はサッカリン及びそれらの薬学的に許容

される塩、さらに所望により結晶析出防止補助剤として水溶性高分子を含有する生理的に容認される pH 付近に調整された水性製剤に関するものである。

本発明の水性製剤は、プリン骨格又はピリミジン骨格を有する抗ウイルス剤が生理的に容認される pH 領域において水に溶解し、かつ保存中にこれら薬物の結晶析出が防止されているものである。

本発明の水性製剤は、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、吸入剤、噴霧剤、内服液剤、注射剤等として、ヘルペスウイルスに起因する感染症、即ち水痘症、ヘルペス性脳炎・髄膜炎、単純ヘルペス等及びサイトメガロウイルスに起因する感染症、後天性免疫不全症候群等の治療薬に用いることができる。

#### 発明を実施するための最良の形態

本発明における水性製剤とは、薬物が水に溶解した澄明な水溶液の製剤を表す。

本発明に用いるプリン骨格を有する抗ウイルス剤としては特に制限されないが、好ましくはアシクロビル (2-Amino-1,9-dihydro-9-((2-hydroxyethoxy)methyl)-6H-purin-6-one)、ガンシクロビル (2-Amino-1,9-dihydro-9-((2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethoxy)methyl)-6H-purin-6-one)、ファムシクロビル (2-(2-(2-Amino-9H-purin-9-yl)ethyl)-1,3-propanediol diacetate ester)、バラシクロビル (L-Valine 2-((2-amino-1,6-dihydro-6-oxo-9H-purin-9-yl)methoxy)ethyl ester)、ペンシクロビル (2-Amino-1,9-dihydro-9-(4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)butyl)-6H-purin-6-one)、ザナミビル (5-(Acetylamino)-4-((aminoiminomethyl)amino)-2,6-anhydro-3,4,5-trideoxy-D-glycero-D-galacto-non-2-enonic acid)、アデフォビルジピボキシル (Adefovir dipivoxil) (2,2-Dimethyl- propanoic acid (((2-(6-amino-9H-purin-9-yl)ethoxy)methyl)-phosphinylidene)bis(oxymethylene)-ester)、ロブカビル (Lobucavir) (2-Amino-9-((1R,2R,3S)-2,3-bis(hydroxymethyl)-cyclobutyl)-1,9-dihydro-6H-purin-6-one)、ジダ

ノシン(2',3'-Dideoxy-inosine)、ビダラビン(9- $\beta$ -D-Arabinofuranosyl-9H-purin-6-amine)、イドクスウリジン(2'-Deoxy-5-iodo-uridine)、トリフルオロチミジン( $\alpha,\alpha,\alpha$ -Trifluoro-thymidine)、シトシンアラビノシド(4-Amino-1- $\beta$ -D-arabinofuranosyl-2(1H)-pyrimidinone)、ブロモデオキシウリジン(5-Bromo-2'-deoxyuridine)、5-ヨード-2-デオキシシチジン(5-Iodo-2-deoxycytidine)、ソリブジン(1- $\beta$ -D-Arabinofuranosyl-5-((1E)-2-bromoethenyl)-2,4(1H,3H)-pyrimidinedione)、シドフォビル((((1S)-2-(4-Amino-2-oxo-1(2H)-pyrimidinyl)-1-(hydroxymethyl)ethoxy)methyl)-phosphonic acid)及びそれらの薬学的に許容される塩等で、特に好ましくはアシクロビル、ガンシクロビル、ビダラビン、イドクスウリジン、トリフルオロチミジン、シトシンアラビノシド、ブロモデオキシウリジン、5-ヨード-2-デオキシシチジン及びそれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。これら薬学的に許容される塩としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩等が例示できる。

本発明で用いるプリン骨格又はピリミジン骨格を有する抗ウイルス剤の濃度としては、0.01~3W/V%、好ましくは0.1~0.9W/V%である。尚、本明細書では、以降、特に断りがない限りW/V%を%と記載する。

抗ウイルス剤の濃度が0.01%より低い場合、十分な治療効果が望めないのが好ましくない。また、抗ウイルス剤の濃度が3%より高い場合、薬物が水に完全に溶解せず水性製剤として調製できないのが好ましくない。

結晶析出防止剤としてはフタル酸、N-アセチルトリプトファン、サッカリンもしくは、それらの薬学的に許容される塩を用いることができるが、好ましくはN-アセチルトリプトファン、サッカリンもしくは、それらの薬学的に許容される塩である。

N-アセチルトリプトファンは、光学異性体であるD-、L-、DL-体のいずれを用い

てもよく、それらの薬学的に許容される塩を用いてもよい。これら薬学的に許容される塩としてはナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩等が例示できる。

また、サッカリンについても同様にその薬学的に許容される塩、例えばナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩等を用いてもよい。

サッカリンとしては大東化学(株)、大和化成(株)、大洋化学工業(株)から、サッカリンナトリウムとしては富士アミドケミカル(株)、大東化学(株)、大和化成(株)、大洋化学工業(株)、田辺製薬(株)から市販されており容易に入手可能である。

これら N-アセチルトリプトファン、サッカリン、もしくはそれらの薬学的に許容される塩は単独で用いてもよいが、併用して用いる方が相乗的な効果が得られより好ましい。

N-アセチルトリプトファンもしくはその薬学的に許容される塩の使用濃度は通常 0.1~35%で用いられ、好ましくは 1~20%、より好ましくは 1~10%である。サッカリンもしくはその薬学的に許容される塩の使用濃度は通常 0.1~68%、好ましくは 1~20%、より好ましくは 1~10%である。サッカリンもしくは N-アセチルトリプトファンの濃度が 0.1%より低い場合、薬物が水に完全に溶解せず水性製剤として調製できないので好ましくない。また、N-アセチルトリプトファンの濃度が 35%もしくはサッカリンの濃度が 68%より高い場合、これら結晶析出防止剤が水に溶けないので好ましくない。

上記の結晶析出防止剤と、結晶析出防止補助剤としての水溶性高分子を併用する場合、相乗的な効果が得られより好ましい。これら水溶性高分子としては特に限定されないが、好ましくは、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、コンドロイチン硫酸、ヒアルロン酸、アルギン酸、ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマー、キトサン及びそれらの薬学的に許容される塩などが挙げられ

る。

コンドロイチン硫酸もしくはヒアルロン酸、アルギン酸、カルボキシビニルポリマーの薬学的に許容される塩としてはナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩等が例示できる。キトサンの薬学的に許容される塩としては塩酸塩、硫酸塩等が例示できる。

メチルセルロースはメトロース（登録商標）SM として信越化学工業(株)、メトセル A としてダウ・ケミカル日本(株)、マーポローズ M として松本油脂製薬(株)から市販されており容易に入手可能である。ヒドロキシプロピルメチルセルロースはメトロース（登録商標）90SH, 65SH, 60SH; TC-5 として信越化学工業(株)、メトセル K, F, E としてダウ・ケミカル日本(株)、マーポローズとして松本油脂製薬(株)から市販されており容易に入手可能である。ポリビニルアルコールとしてはゴーセノールとして日本合成化学工業(株)、信越ポバールとして信越化学工業(株)、電化 PVA として電気化学工業(株)、クラレ PVA として(株)クラレ、ユニチカポバールとしてユニチカ(株)から市販されており容易に入手可能である。ポリエチレングリコールは日曹ポリエチレングリコール#200, 300, 400, 600, 1000, 1500, 1540, 4000, 6000, 20000 として日本曹達(株)、マクロゴール 200, 300, 400, 600, 1000, 1500, 1540, 4000, 6000, 20000 としてライオン(株)、第一製薬工業(株)、旭電化工業(株)、三洋化成工業(株)、日本油脂(株)から市販されており容易に入手可能である。さらに、マクロゴール 200 は東邦化学工業(株)、マクロゴール 400 及び 4000 は丸石製薬(株)からも市販されており容易に入手可能である。コンドロイチン硫酸はコンドロイチン硫酸ナトリウムとして科研製薬(株)、生化学工業(株)から市販されており容易に入手可能である。ヒアルロン酸はヒアルロン酸ナトリウムとして岩瀬コスファ(株)、日光ケミカルズ(株)、チッソ(株)、木村産業(株)から市販されており容易に入手可能である。アルギン酸はアルギン酸として君津化学工業(株)、富士化学工業(株)、三栄源エフ・



エフ・アイ(株)より市販されており、アルギン酸ナトリウムはキミツアルギンとして君津化学工業(株)、ダックアルギンとして紀文フードケミファ(株)、テキサミドとしてヘンケル白水(株)、味の素(株)から市販されており容易に入手可能である。ポリビニルピロリドン(登録商標)はポリビニルピロリドン K25, K30, K90 がコリドン(登録商標)としてビーエーエスエフジャパン(株)、プラスドンとして ISP(株)、五協産業(株)から市販されており容易に入手可能である。カルボキシビニルポリマーはカーボボールとして BF Goodrich/中外貿易(株)、ジュンロンとして日本純薬(株)、ハイビスワコーとして和光純薬工業(株)から市販されており容易に入手可能である。この中でも特に好ましくは、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースである。

これら高分子の使用濃度としては特に限定されないが、2~1000 mPa·s 程度の粘度が得られる濃度が好ましく、より好ましくは 2~300 mPa·s 程度の粘度、特に好ましくは、5~50 mPa·s 程度の粘度が得られる濃度である。例えば、メチルセルロースとして信越化学工業(株)社製のメトロース(登録商標) SM-15 を用いた場合は 0.2~3%程度、ヒドロキシプロピルメチルセルロースとして信越化学工業(株)社製のメトロース(登録商標) 60SH 50 を用いた場合には 0.5~2%程度、ポリビニルアルコールとしてポリビニルアルコール 1000(部分けん化型)を用いた場合には 1~5%程度、生化学工業(株)社製のコンドロイチン硫酸ナトリウムを用いた場合には 1.5~5%程度が望ましい。

本発明の水性製剤の pH としては、3~10 であり、好ましくは粘膜での刺激性、腐食性の少ない、5.5~8.0 である。

本発明の水性製剤は、必要に応じ、緩衝剤、保存剤、安定化剤、等張化剤等を加えてもよい。

上記緩衝剤としては、通常製剤学的に使用されるものであれば特に限定されず、

例えば、酢酸、リン酸、ホウ酸、クエン酸、酒石酸、乳酸、炭酸、アミノ酸類及びそれらの薬学的に許容される塩等を挙げることができる。アミノ酸類としてはアスパラギン酸、アルギニン、グリシン、グルタミン酸等が挙げられる。

上記保存剤としては、例えば、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、グルコン酸クロロヘキシジン等の四級アンモニウム塩、クロロブタノール、プロピレングリコール、ベンジルアルコール等のアルコール類、フェノール、クレゾール、パラオキシ安息香酸エステル類等のフェノール性物質、安息香酸、デヒドロ酢酸、ソルビン酸、亜硫酸等の酸性物質又はその薬学的に許容される塩類等を挙げることができる。

上記安定化剤としては、亜硝酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、酢酸トコフェロール、アスコルビン酸等の抗酸化剤、エチレンジアミン四酢酸、クエン酸及びそれらの金属塩等のキレート物質などが例示できる。

上記等張化剤としては例えば、塩化ナトリウム、塩化カリウム、ホウ酸、ホウ砂、グリセリン、プロピレングリコール、ブドウ糖、キシリトール、マンニトール等を挙げることができる。

本発明の製法は種々の公知の調製法が利用可能であるが、例えばメチルセルロースを熱水に分散して冷却後、溶液が澄明になった時点で N-アセチルトリプトファン、サッカリン、アシクロビルを加え均一になるまでよく混合する。次に、水酸化ナトリウムを添加し、構成成分が全部溶解するまで攪拌する。必要なら 40℃程度まで加温してもよい。この液に塩酸を少量ずつ加えて、所望の pH に調整し、水を加えてメスアップする。必要なら各種の添加剤、例えば緩衝剤、等張化剤、塩及び保存剤を加えることができる。

本発明の水性製剤はメンブランによるろ過滅菌、間欠滅菌法等による滅菌処理を施すことができる。

また、本発明の水性製剤をプラスチック製点眼瓶に充填し、点眼剤として用いることができる。これを点眼剤として長期にわたり保存するために、脱酸素剤（例えば、エージレス（登録商標）、三菱瓦斯化学㈱）とともにポリエチレンフィルムとアルミ箔のラミネート袋にピロー包装しても良い。

水性製剤をプラスチック製滴瓶に充填し、点耳剤として用いることができる。これを点耳剤として長期にわたり保存するために、脱酸素剤（例えば、エージレス（登録商標）、三菱瓦斯化学㈱）とともにポリエチレンフィルムとアルミ箔のラミネート袋にピロー包装しても良い。

水性製剤を鼻用定量噴霧器に充填し、点鼻剤として用いることができる。これを点鼻剤として長期にわたり保存するために、脱酸素剤（例えば、エージレス（登録商標）、三菱瓦斯化学㈱）とともにポリエチレンフィルムとアルミ箔のラミネート袋にピロー包装しても良い。

水性製剤をアンプルに充填後熔閉し、注射剤（静脈注射、動脈注射、皮下注射、皮内注射、筋肉内注射、脊髄腔内注射、腹腔内注射、眼内注射等）、内服液剤、吸入剤、噴霧剤として用いることができる。これを用法に応じて内服液剤の場合はプラスチック製薬瓶、吸入剤の場合は電動式ネブライザー、噴霧剤の場合はアトマイザー等に充填して用いられる。

## 実施例

以下に実施例を掲げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明は、これらにより何ら限定されるものではない。

### 実施例 1

N-アセチル-L-トリプトファン、サッカリン及びアシクロビルに蒸留水を加え

て均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで 0.1N 水酸化ナトリウムを添加した。この液に 0.1N 塩酸を少量ずつ加えて、pH を 8.0 に調整し、蒸留水を加えて 100 ml とした。

#### 実施例 2

メチルセルロース（メトロース（登録商標）SM-15：信越化学工業株式会社製）を熱水に分散して冷却後、溶液が澄明になった時点で N-アセチル-L-トリプトファン、アシクロビルを加え均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで 0.1N 水酸化ナトリウムを添加した。この液に 0.1N 塩酸を少量ずつ加えて、pH を 8.0 に調整し、蒸留水を加えて 100 ml とした。

#### 実施例 3

メチルセルロース（メトロース（登録商標）SM-15：信越化学工業株式会社製）を熱水に分散して冷却後、溶液が澄明になった時点でサッカリン、アシクロビルを加え均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで 0.1N 水酸化ナトリウムを添加した。この液に 0.1N 塩酸を少量ずつ加えて、pH を 8.0 に調整し、蒸留水を加えて 100 ml とした。

#### 実施例 4

N-アセチル-L-トリプトファン、アシクロビルに蒸留水を加えて均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで 0.1N 水酸化ナトリウムを添加した。この液に 0.1N 塩酸を少量ずつ加えて、pH を 8.0 に調整し、蒸留水を加えて 100 ml とした。

#### 実施例 5

サッカリン、アシクロビルに蒸留水を加えて均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで 0.1N 水酸化ナトリウムを添加した。この液に 0.1N 塩酸を少量ずつ加えて、pH を 8.0 に調整し、蒸留水を加え

て 100 ml とした。

#### 比較例 1

40°C程度に加温しながら、アシクロビルに蒸留水を加えて均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、アシクロビルが完全に溶解するまで 0.1N 水酸化ナトリウムを添加した。この液に 0.1N 塩酸を少量ずつ加えて、pH を 8.0 に調整し、蒸留水を加えて 100 ml とした。

#### 比較例 2

メチルセルロース（メトロース（登録商標）SM-15：信越化学工業(株)製）を熱水に分散して冷却後、溶液が澄明になった時点でアシクロビルを加え均一になるまでよく混合した。次に、40°C程度の加温下で攪拌しながらアシクロビルが完全に溶解するまで 0.1N 水酸化ナトリウムを添加した。この液に 0.1N 塩酸を少量ずつ加えて、pH を 8.0 に調整し、蒸留水を加えて 100 ml とした。

上記で調製したアシクロビル水性製剤を 5 ml アンプルに充填後熔閉した。それらを 7°C、25°C、40°Cで約一ヶ月間保存し、安定性を検討した。安定性の検討は、保存後におけるアシクロビルの結晶析出の有無を観察することで行った。その結果を表 1 に示した。

表 1

処方	pH	MC(%)	NAT(%)	SC(%)	ACV(%)	7°C		25°C	40°C
						3日	5日	4週	4週
実施例 1	8.0	-	2.5	3	0.3	○	○	○	○
実施例 2	8.0	2	2.5	-	0.3	○	○	○	○
実施例 3	8.0	2	-	3	0.3	○	○	○	○
実施例 4	8.0	-	5	-	0.3	○	×	○	○
実施例 5	8.0	-	-	6	0.3	○	×	○	○
比較例 1	8.0	-	-	-	0.3	×	×	×	△
比較例 2	8.0	4	-	-	0.3	×	×	×	△

ACV: アシクロビル

○: 澄明な溶液

MC: メチルセルロース

×: 結晶析出

NAT: N-アセチルトリプトファン

△: 微小異物

SC: サッカリン

表 1 の比較例 1 のように結晶析出防止剤を添加していないアシクロビルの水溶液と比較して、N-アセチルトリプトファン、サッカリンを添加した実施例 4、5 において、アシクロビルの結晶の析出が防止され、結晶析出防止剤の効果が認められた。また、比較例 2 のように、メチルセルロース単独添加での結晶析出防止効果は認められず、結晶が析出した。実施例 4、5 及び比較例 2 に示した、N-アセチルトリプトファン、サッカリン、メチルセルロースそれぞれを単独で添加した場合に対し、実施例 1、2、3 のように、各々その 1/2 を併用して添加した場合の方が、何れも結晶の析出がより防止されていた。これは、N-アセチルトリプトファン、サッカリン、メチルセルロースを併用して用いることにより、相乗効果が得られることを示している。

## 実施例 6-7

アシクロビルと、N-アセチル-L-トリプトファンまたはサッカリンに蒸留水を加えて、均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで 0.1N 水酸化ナトリウムを添加した。この液に 0.1N 塩酸を少量ずつ加えて、pH を 8.0 に調整し、蒸留水を加えて 100 ml とした。

## 実施例 8-16

メチルセルロース（メトロース（登録商標）SM-15：信越化学工業株式会社製）を熱水に分散して冷却後、溶液が澄明になった時点でアシクロビルと、N-アセチル-L-トリプトファン及び/またはサッカリンを加え、均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで 0.1N 水酸化ナトリウムを添加した。この液に 0.1N 塩酸を少量ずつ加えて、pH を 8.0 に調整し、蒸留水を加えて 100 ml とした。

## 実施例 17

メチルセルロース（メトロース（登録商標）SM-15：信越化学工業株式会社製）を熱水に分散して冷却後、溶液が澄明になった時点でアシクロビル、N-アセチル-L-トリプトファン、サッカリンを加え、均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで 0.1N 水酸化ナトリウムを添加した。この液に 0.1N 塩酸を少量ずつ加えて、pH を 5.5 に調整し、蒸留水を加えて 100 ml とした。

## 実施例 18

メチルセルロース（メトロース（登録商標）SM-15：信越化学工業株式会社製）を熱水に分散して冷却後、溶液が澄明になった時点で N-アセチル-DL-トリプトファン、サッカリン、アシクロビルを加え、均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで 0.1N 水酸化ナトリウムを添加した。

この液に 0.1N 塩酸を少量ずつ加えて、pH を 8.0 に調整し、蒸留水を加えて 100 ml とした。

### 比較例 3

アシクロビルに蒸留水を加え、40℃加温下で攪拌しながら、アシクロビルが完全に溶解するまで 0.1N 水酸化ナトリウムを添加した。この液に 0.1N 塩酸で溶解したL-トリプトファンを加え、さらに 0.1N 塩酸水溶液を少量ずつ加えて、pH を 8.0 に調整し、蒸留水を加えて 100 ml とした。

上記で調製したアシクロビル水性製剤を 5 ml アンプルに充填後熔閉した。それらを 7℃、25℃、40℃で約一ヶ月間保存し、安定性を検討した。安定性の検討は、保存後におけるアシクロビルの結晶析出の有無を観察することで行った。その結果を表 2 に示した。



表 2

処方	pH	MC(%)	NAT(%)	SC(%)	備考	ACV (%)				調製時	7°C 4週	25°C 4週	40°C 4週
						0.3	0.5	0.7	0.9				
実施例 6	8.0	—	5	—		●				○	×	○	○
実施例 7	8.0	—	—	5		●				○	×	○	○
実施例 8	8.0	2	5	—		●				○	○	○	○
実施例 9	8.0	2	20	—				●		○	○	○	○
実施例 10	8.0	2	—	10		●				○	○	○	○
実施例 11	8.0	2	—	20				●		○	○	○	○
実施例 12	8.0	2	1	5		●				○	○	○	○
実施例 13	8.0	2	5	1			●			○	○	○	○
実施例 14	8.0	2	5	5				●		○	○	○	○
実施例 15	8.0	2	5	10					●	○	○	○	○
実施例 16	8.0	2	10	5					●	○	○	○	○
実施例 17	5.5	2	5	5			●			○	○	○	○
実施例 18	8.0	2	10	5	NAT(DL-form)				●	○	○	○	○
比較例 3	8.0	—	—	—	トリプタン 5%	●				×	×	×	×

○： 澄明な溶液

×： 結晶析出

△： 微小異物

ACV: アシクロビル

NAT: N-アセチルトリプトファン

MC: メチルセルロース

SC: サッカリン

表 2 の実施例 6 に、N-アセチルトリプトファンを結晶析出防止剤として添加した例を示した。それと比較して、比較例 3 では N-アセチルトリプトファンの代わりにトリプトファンを用いたが、アシクロビルもしくはトリプトファンが水に溶解せず、水性製剤として調製ができなかった。

また、実施例 8 のように、実施例 6 にメチルセルロースをさらに添加することで、結晶析出防止効果を高めることができた。そして、実施例 9、11 のように、結晶析出防止剤を 20% 用いることでアシクロビルが 0.7% でも結晶析出の防止が可能になった。

また、実施例 17 に示したように、本発明の水性製剤は pH が 5.5 でも保存が可能であることが示された。

さらに、実施例 16 と実施例 18 より、用いる N-アセチルトリプトファンの効果はその光学異性体の種類によらないことが示された。

#### 実施例 19

N-アセチル-L-トリプトファン、サッカリン及びアシクロビルに蒸留水を加えて均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで 0.1N 水酸化ナトリウムを添加した。この液に 0.1N 塩酸を少量ずつ加えて、pH を 8.0 に調整し、蒸留水を加えて 100 ml とした。

#### 実施例 20

メチルセルロース（メトロース（登録商標）SM-15：信越化学工業株式会社製）を熱水に分散して冷却後、溶液が澄明になった時点で N-アセチル-L-トリプトファン、サッカリン、アシクロビルを加え均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで 0.1N 水酸化ナトリウムを添加した。この液に 0.1N 塩酸を少量ずつ加えて、pH を 8.0 に調整し、蒸留水を加えて 100 ml

とした。

#### 実施例 2 1

ヒドロキシプロピルメチルセルロース（メトロース（登録商標）60SH 50：信越化学工業株式会社製）を熱水に分散して冷却後、溶液が澄明になった時点で N-アセチル-L-トリプトファン、サッカリン、アシクロビルを加え均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで 0.1N 水酸化ナトリウムを添加した。この液に 0.1N 塩酸を少量ずつ加えて、pH を 8.0 に調整し、蒸留水を加えて 100 ml とした。

#### 実施例 2 2

ポリビニルアルコール（ポリビニルアルコール 1000：和光純薬工業株式会社製）を熱水に溶解後、N-アセチル-L-トリプトファン、サッカリン、アシクロビルを加え均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで 0.1N 水酸化ナトリウムを添加した。この液に 0.1N 塩酸を少量ずつ加えて、pH を 8.0 に調整し、蒸留水を加えて 100 ml とした。

#### 実施例 2 3

ポリエチレングリコール（ポリエチレングリコール 4000：和光純薬工業株式会社製）を水に溶解後、N-アセチル-L-トリプトファン、サッカリン、アシクロビルを加え均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで 0.1N 水酸化ナトリウムを添加した。この液に 0.1N 塩酸を少量ずつ加えて、pH を 8.0 に調整し、蒸留水を加えて 100 ml とした。

#### 実施例 2 4

コンドロイチン硫酸ナトリウム（生化学工業株式会社製）を水に溶解後、N-アセチル-L-トリプトファン、サッカリン、アシクロビルを加え均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで 0.1N 水酸化ナト

リウムを添加した。この液に 0.1N 塩酸を少量ずつ加えて、pH を 8.0 に調整し、蒸留水を加えて 100 ml とした。

#### 実施例 2 5

ヒアルロン酸ナトリウム（ヒアルロンサン HA-Q：キュービー(株)社製）を熱水に溶解後、N-アセチル-L-トリプトファン、サッカリン、アシクロビルを加え均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで 0.1N 水酸化ナトリウムを添加した。この液に 0.1N 塩酸を少量ずつ加えて、pH を 8.0 に調整し、蒸留水を加えて 100 ml とした。

#### 実施例 2 6

アルギン酸ナトリウム（和光純薬工業(株)社製）を水に溶解後、N-アセチル-L-トリプトファン、サッカリン、アシクロビルを加え均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで 0.1N 水酸化ナトリウムを添加した。この液に 0.1N 塩酸を少量ずつ加えて、pH を 8.0 に調整し、蒸留水を加えて 100 ml とした。

#### 実施例 2 7

ポリビニルピロリドンを温水に溶解後、N-アセチル-L-トリプトファン、サッカリン、アシクロビルを加え均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで 0.1N 水酸化ナトリウムを添加した。この液に 0.1N 塩酸を少量ずつ加えて、pH を 8.0 に調整し、蒸留水を加えて 100 ml とした。

#### 実施例 2 8

カルボキシビニルポリマー（ハイビスワコー103：和光純薬工業(株)社製）、N-アセチル-L-トリプトファン、サッカリン及びアシクロビルに蒸留水を加えて均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで 0.1N 水酸化ナトリウムを添加した。この液に 0.1N 塩酸を少量ずつ加えて、pH を

8.0 に調整し、蒸留水を加えて 100 ml とした。

#### 実施例 29

N-アセチル-L-トリプトファン、サッカリン及びアシクロビルに蒸留水を加えて均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで 0.1N 水酸化ナトリウムを添加した。この液に溶解するまで 0.1N 塩酸を添加したキトサン（キトサン 10：和光純薬工業(株)社製）溶液を加え、さらに 0.1N 塩酸を少量ずつ加えて、pH を 5.0 に調整し、蒸留水を加えて 100 ml とした。

#### 比較例 4

メチルセルロース（メトロース（登録商標）SM-15：信越化学工業(株)社製）を熱水に分散して冷却後、溶液が澄明になった時点でアシクロビルを加え均一になるまでよく混合した。次に、40°C程度の加温下で攪拌しながら、アシクロビルが完全に溶解するまで 0.1N 水酸化ナトリウムを添加した。この液に 0.1N 塩酸を少量ずつ加えて、pH を 8.0 に調整し、蒸留水を加えて 100 ml とした。

#### 比較例 5

ヒドロキシプロビルメチルセルロース（メトロース（登録商標）60SH 50：信越化学工業(株)社製）を熱水に分散して冷却後、溶液が澄明になった時点でアシクロビルを加え均一になるまでよく混合した。次に、40°C程度の加温下で攪拌しながら、アシクロビルが完全に溶解するまで 0.1N 水酸化ナトリウムを添加した。この液に 0.1N 塩酸を少量ずつ加えて、pH を 8.0 に調整し、蒸留水を加えて 100 ml とした。

#### 比較例 6

ポリビニルアルコール（ポリビニルアルコール 1000：和光純薬工業(株)社製）を熱水に溶解後、アシクロビルを加え均一になるまでよく混合した。次に、40°C

程度の加温下で攪拌しながら、アシクロビルが完全に溶解するまで 0.1N 水酸化ナトリウムを添加した。この液に 0.1N 塩酸を少量ずつ加えて、pH を 8.0 に調整し、蒸留水を加えて 100 ml とした。

#### 比較例 7

ポリエチレングリコール（ポリエチレングリコール 4000：和光純薬工業(株)社製）を水に溶解後、アシクロビルを加え均一になるまでよく混合した。次に、40°C 程度の加温下で攪拌しながら、アシクロビルが完全に溶解するまで 0.1N 水酸化ナトリウムを添加した。この液に 0.1N 塩酸を少量ずつ加えて、pH を 8.0 に調整し、蒸留水を加えて 100 ml とした。

#### 比較例 8

コンドロイチン硫酸ナトリウム（生化学工業(株)社製）を水に溶解後、アシクロビルを加え均一になるまでよく混合した。次に、40°C 程度の加温下で攪拌しながら、アシクロビルが完全に溶解するまで 0.1N 水酸化ナトリウムを添加した。この液に 0.1N 塩酸を少量ずつ加えて、pH を 8.0 に調整し、蒸留水を加えて 100 ml とした。

#### 比較例 9

ヒアルロン酸ナトリウム（ヒアルロンサン HA-Q：キュービー(株)社製）を熱水に溶解後、アシクロビルを加え均一になるまでよく混合した。次に、40°C 程度の加温下で攪拌しながら、アシクロビルが完全に溶解するまで 0.1N 水酸化ナトリウムを添加した。この液に 0.1N 塩酸を少量ずつ加えて、pH を 8.0 に調整し、蒸留水を加えて 100 ml とした。

#### 比較例 10

アルギン酸ナトリウム（和光純薬工業(株)社製）を水に溶解後、アシクロビルを加え均一になるまでよく混合した。次に、40°C 程度の加温下で攪拌しながら、ア

シクロビルが完全に溶解するまで 0.1N 水酸化ナトリウムを添加した。この液に 0.1N 塩酸を少量ずつ加えて、pH を 8.0 に調整し、蒸留水を加えて 100 ml とした。

#### 比較例 1 1

ポリビニルピロリドンを温水に溶解後、アシクロビルを加え均一になるまでよく混合した。次に、40°C 程度の加温下で攪拌しながら、アシクロビルが完全に溶解するまで 0.1N 水酸化ナトリウムを添加した。この液に 0.1N 塩酸を少量ずつ加えて、pH を 8.0 に調整し、蒸留水を加えて 100 ml とした。

#### 比較例 1 2

40°C 程度に加温しながら、カルボキシビニルポリマー（ハイビスワコー103：和光純薬工業(株)社製）、アシクロビルに蒸留水を加え、均一になるまでよく混合した。次に、40°C 程度の加温下で攪拌しながら、アシクロビルが完全に溶解するまで 0.1N 水酸化ナトリウムを添加した。この液に 0.1N 塩酸を少量ずつ加えて、pH を 8.0 に調整し、蒸留水を加えて 100 ml とした。

#### 比較例 1 3

40°C 程度に加温しながらアシクロビルに蒸留水を添加した。次に、攪拌しながら、アシクロビルが完全に溶解するまで 0.1N 水酸化ナトリウムを添加した。この液に 0.1N 塩酸で溶解したキトサン（キトサン 10：和光純薬工業(株)社製）を加え、さらに 0.1N 塩酸を少量ずつ加えて、pH を 5.0 に調整し、蒸留水を加えて 100 ml とした。

上記で調製したアシクロビル水性製剤を 5 ml アンプルに充填後熔閉した。それらを 7°C、25°C、40°C で約一ヶ月間保存し、安定性を検討した。安定性の検討は、保存後におけるアシクロビルの結晶析出の有無を観察することで行った。その結果を表 3 に示した。

表 3

処方	pH	NAT (%)	SC (%)	水溶性高分子 (%)	ACV (%)	7°C		25°C	40°C
						1週	4週	4週	4週
実施例19	8.0	5	1		0.3	×	×	○	○
実施例20	8.0	5	1	MC SM-15 2	0.3	○	○	○	○
実施例21	8.0	5	1	HPMC 60SH50 2	0.3	○	○	○	○
実施例22	8.0	5	1	PVA1000 2	0.3	○	○	○	○
実施例23	8.0	5	1	PEG4000 5	0.3	○	×	○	○
実施例24	8.0	5	1	コント`ロイチン硫酸Na 2	0.3	○	○	○	○
実施例25	8.0	5	1	ヒアルロン酸Na 1	0.3	○	○	○	○
実施例26	8.0	5	1	アルキ`ン酸Na 2	0.3	○	△	○	○
実施例27	8.0	5	1	PVP-K25 3	0.3	○	○	○	○
実施例28	8.0	5	1	カルボ`キシヒ`ニルホ`リマー 0.01	0.3	○	×	○	○
実施例29	5.0	5	1	キトサン 1	0.3	○	○	○	○
比較例 4	8.0	—	—	MC SM-15 2	0.3	×	×	×	△
比較例 5	8.0	—	—	HPMC 60SH50 2	0.3	×	×	×	○
比較例 6	8.0	—	—	PVA1000 2	0.3	×	×	×	○
比較例 7	8.0	—	—	PEG4000 5	0.3	×	×	×	△
比較例 8	8.0	—	—	コント`ロイチン硫酸Na 2	0.3	×	×	×	○
比較例 9	8.0	—	—	ヒアルロン酸Na 1	0.3	×	×	×	○
比較例10	8.0	—	—	アルキ`ン酸Na 2	0.3	×	×	×	×
比較例11	8.0	—	—	PVP-K25 3	0.3	×	×	×	○
比較例12	8.0	—	—	カルボ`キシヒ`ニルホ`リマー 0.01	0.3	×	×	×	○
比較例13	5.0	—	—	キトサン 1	0.3	×	×	×	△

MC: メチルセルロース

○: 澄明な溶液

HPMC: ヒト`ロキシフ`ロヒ`ルメチルセルロース

×: 結晶析出

PVA: ホ`リヒ`ニルアルコール

△: 微小異物

PEG: ホ`リエチレング`リコール

PVP: ホ`リヒ`ニルヒ`ロリト`ン

表 3 の比較例に示したように、用いた水溶性高分子のいずれにおいても、単独での結晶析出防止効果は認められなかった。しかし、結晶析出防止剤（N-アセチルトリアフトファン、サッカリン）と併用して用いることにより、水溶性高分子の種類により効果の程度は異なるものの、いずれも実施例 19 の結晶析出防止剤のみを添加した処方と比較して、水溶性高分子の添加効果が認められた。



### 実施例 3 0

メチルセルロース（メトロース（登録商標）SM-15：信越化学工業株式会社製）を熱水に分散して冷却後、溶液が澄明になった時点で N-アセチル-DL-トリプトファン、サッカリン、アシクロビルを加え均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで 0.1N 水酸化ナトリウムを添加した。この液にホウ酸、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム(EDTA ナトリウム)、塩化ベンザルコニウムを添加し、0.1N 塩酸を少量ずつ加えて、pH を 8.0 に調整し、蒸留水を加えて 100 ml とした。

### 実施例 3 1

メチルセルロース（メトロース（登録商標）SM-15：信越化学工業株式会社製）を熱水に分散して冷却後、溶液が澄明になった時点で N-アセチル-DL-トリプトファン、サッカリン、アシクロビルを加え均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで 0.1N 水酸化ナトリウムを添加した。この液にホウ酸、パラオキシ安息香酸メチル及びパラオキシ安息香酸プロピルのプロピレングリコール予製液(100倍)を添加し、0.1N 塩酸を少量ずつ加えて、pH を 5.5 に調整し、蒸留水を加えて 100 ml とした。

### 実施例 3 2

メチルセルロース（メトロース（登録商標）SM-15：信越化学工業株式会社製）を熱水に分散して冷却後、溶液が澄明になった時点で N-アセチル-DL-トリプトファン、サッカリン、アシクロビルを加え均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで 0.1N 水酸化ナトリウムを添加した。この液にホウ酸、クロロブタノールを添加し、0.1N 塩酸を少量ずつ加えて、pH を 5.5 に調整し、蒸留水を加えて 100 ml とした。

## 実施例 3 3

メチルセルロース（メトロース（登録商標）SM-15：信越化学工業株式会社製）を熱水に分散して冷却後、溶液が澄明になった時点で N-アセチル-DL-トリプトファン、サッカリン、アシクロビルを加え均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで 0.1N 水酸化ナトリウムを添加した。この液にクロロブタノールを添加し、0.1N 塩酸を少量ずつ加えて、pH を 5.5 に調整し、蒸留水を加えて 100 ml とした。

上記で調製したアシクロビル水性製剤を 5 ml アンプルに充填後熔閉した。それらを 7℃、25℃、40℃で約一ヶ月間保存し、安定性を検討した。安定性の検討は、保存後におけるアシクロビルの結晶析出の有無を観察することで行った。その結果を表 4 に示した。

表4

		実施例30	実施例31	実施例32	実施例33
アシクロビル		0.3	0.3	0.3	0.5
N-アセチルトリプトファン		3.0	3.0	3.0	5.8
サッカリン		0.6	0.6	0.6	1.2
メチルセルロース		0.5	0.5	0.5	0.5
ホウ酸		0.1	0.1	0.1	—
EDTA		0.005	—	—	—
塩化ベンザルコニウム		0.005	—	—	—
プロピレングリコール		—	1.0	—	—
メチルパラベン		—	0.026	—	—
プロピルパラベン		—	0.014	—	—
クロロブタノール		—	—	0.5	0.5
pH		8.0	5.5	5.5	5.5
7°C	4週	○	○	○	○
25°C	4週	○	○	○	○
40°C	4週	○	○	○	○

注) 表示値: W/V %

○: 澄明な溶液

×: 結晶析出

△: 微小異物

表4の実施例30-32に示したように、塩化ベンザルコニウム、パラベン、クロロブタノール等の代表的な防腐剤を添加した処方においても、各温度いずれも結晶の析出は認められず、良好な保存安定性を示した。また、実施例33に示したように、クロロブタノールを添加した処方においてアシクロビルの濃度を高くした場合でも、結晶析出は認められず、良好な保存安定性を示した。実施例30-33に示したいずれの処方も十分な防腐力を示した。

#### 実施例34

メチルセルロース（メトロース（登録商標）SM-15：信越化学工業株式会社製）2gを熱水に分散して冷却後、溶液が澄明になった時点で N-アセチル-L-トリプトファン 10g、サッカリン 5g、ガンシクロビル 0.9gを加え均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで 0.1N 水酸化ナトリウムを添加した。この液に 0.1N 塩酸を少量ずつ加えて、pH を 8.0 に調整し、蒸

留水を加えて 100 ml とした。

調製したガンシクロビル水溶液を 5 ml アンプルに充填後熔閉した。サンプルは 7℃、25℃、40℃で一ヶ月間保存し、安定性を検討した。安定性の検討はガンシクロビルの結晶析出の有無を観察することで行った。その結果を表5に示した。

薬物をアシクロビルからガンシクロビルに変えても、本発明の水性製剤は薬物の結晶析出が認められず、安定に保存が可能であることが示された。

ガンシクロビル	0.9 g
N-アセチル-L-トリプトファン	10 g
サッカリン	5 g
メチルセルロース	2 g
0.1N 水酸化ナトリウム水溶液	適量
0.1N 塩酸水溶液	適量
蒸留水	適量
計	100 ml

表5

保存条件	性状
調製直後	澄明な溶液
7℃, 1月	変化なし
25℃, 1月	変化なし
40℃, 1月	変化なし

### 実施例35

ビダラビン、N-アセチル-L-トリプトファン及びサッカリンに蒸留水を加えて、

均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで 0.1N 水酸化ナトリウムを添加した。この液に 0.1N 塩酸を少量ずつ加えて、pH を 8.0 に調整し、蒸留水を加えて 100 ml とした。

#### 実施例 3 6

イドクスウリジン、N-アセチル-L-トリプトファン及びサッカリンに蒸留水を加えて、均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで 0.1N 水酸化ナトリウムを添加した。この液に 0.1N 塩酸を少量ずつ加えて、pH を 8.0 に調整し、蒸留水を加えて 100 ml とした。

#### 実施例 3 7

トリフルオロチミジン、N-アセチル-L-トリプトファン及びサッカリンに蒸留水を加えて、均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで 0.1N 水酸化ナトリウムを添加した。この液に 0.1N 塩酸を少量ずつ加えて、pH を 8.0 に調整し、蒸留水を加えて 100 ml とした。

#### 実施例 3 8

シトシンアラビノシド、N-アセチル-L-トリプトファン及びサッカリンに蒸留水を加えて、均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで 0.1N 水酸化ナトリウムを添加した。この液に 0.1N 塩酸を少量ずつ加えて、pH を 8.0 に調整し、蒸留水を加えて 100 ml とした。

#### 実施例 3 9

ブロモデオキシウリジン、N-アセチル-L-トリプトファン及びサッカリンに蒸留水を加えて、均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで 0.1N 水酸化ナトリウムを添加した。この液に 0.1N 塩酸を少量ずつ加えて、pH を 8.0 に調整し、蒸留水を加えて 100 ml とした。

## 実施例 40

5-ヨード-2-デオキシシチジン、N-アセチル-L-トリプトファン及びサッカリンに蒸留水を加えて、均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで 0.1N 水酸化ナトリウムを添加した。この液に 0.1N 塩酸を少量ずつ加えて、pH を 8.0 に調整し、蒸留水を加えて 100 ml とした。

## 比較例 14

ビダラビンに蒸留水を加えて、均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで 0.1N 水酸化ナトリウムを添加した。この液に 0.1N 塩酸を少量ずつ加えて、pH を 8.0 に調整し、蒸留水を加えて 100 ml とした。

## 比較例 15

イドクスウリジンに蒸留水を加えて、均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで 0.1N 水酸化ナトリウムを添加した。この液に 0.1N 塩酸を少量ずつ加えて、pH を 8.0 に調整し、蒸留水を加えて 100 ml とした。

## 比較例 16

トリフルオロチミジンに蒸留水を加えて、均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで 0.1N 水酸化ナトリウムを添加した。この液に 0.1N 塩酸を少量ずつ加えて、pH を 8.0 に調整し、蒸留水を加えて 100 ml とした。

## 比較例 17

シトシンアラビノシドに蒸留水を加えて、均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで 0.1N 水酸化ナトリウムを添加した。

この液に 0.1N 塩酸を少量ずつ加えて、pH を 8.0 に調整し、蒸留水を加えて 100 ml とした。

#### 比較例 18

ブロモデオキシウリジンに蒸留水を加えて、均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで 0.1N 水酸化ナトリウムを添加した。この液に 0.1N 塩酸を少量ずつ加えて、pH を 8.0 に調整し、蒸留水を加えて 100 ml とした。

#### 比較例 19

5-ヨード-2-デオキシシチジンに蒸留水を加えて、均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで 0.1N 水酸化ナトリウムを添加した。この液に 0.1N 塩酸を少量ずつ加えて、pH を 8.0 に調整し、蒸留水を加えて 100 ml とした。

上記で調製した水性製剤を 5 ml アンプルに充填後熔閉した。それらを 7℃で 14 日間保存し、安定性を検討した。安定性の検討は、保存後におけるアシクロビルの結晶析出の有無を観察することで行った。その結果を表 6 に示した。

表 6

処方	pH	NAT (%)	SC (%)	抗ウイルス剤		7°C		
				薬物名	濃度 (%)	3日	7日	14日
実施例35	8.0	5	1	ヒダラビン	0.1	○	○	○
実施例36	8.0	5	1	イドクスウリジン	0.3	○	○	○
実施例37	8.0	5	1	トリフルオロチミジン	5.0	○	○	○
実施例38	8.0	5	1	シトシンアラビノシド	5.0	○	○	○
実施例39	8.0	5	1	ブロモデオキシウリジン	5.0	○	○	×
実施例40	8.0	5	1	5-ヨード-2-デオキシチジン	2.5	○	×	×
比較例14	8.0	—	—	ヒダラビン	0.1	×	×	×
比較例15	8.0	—	—	イドクスウリジン	0.3	×	×	×
比較例16	8.0	—	—	トリフルオロチミジン	5.0	○	○	×
比較例17	8.0	—	—	シトシンアラビノシド	5.0	○	○	×
比較例18	8.0	—	—	ブロモデオキシウリジン	5.0	×	×	×
比較例19	8.0	—	—	5-ヨード-2-デオキシチジン	2.5	×	×	×

NAT: N-アセチルトリプトファン

SC: サッカリン

○: 澄明な溶液

×: 結晶析出

△: 微小異物

表6の実施例35-40に挙げたいずれの薬物においても、結晶析出防止剤を添加していない比較例14-19と比べて結晶の析出が抑制され、保存安定性が向上することが示された。

これにより、アシクロビル、ガンシクロビル以外のプリン骨格を有する抗ウイルス剤や、イドクスウリジン等のピリミジン骨格を有する抗ウイルス剤においても、本発明の水性製剤は結晶の析出が防止され、安定に保存可能であることが示された。

## 製剤例 1

メチルセルロース（メトロース（登録商標）SM-15：信越化学工業株式会社製）5g



を熱水に分散して冷却後、溶液が澄明になった時点で N-アセチルトリプトファン 58 g、サッカリン 12 g、アシクロビル 5 g を加え均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで 0.1N 水酸化ナトリウムを添加する。この液に  $\epsilon$ -アミノカプロン酸 5 g、クロロブタノール 5 g を添加し、0.1N 塩酸を少量ずつ加えて、pH を 5.5 に調整し、蒸留水を加えて 1000 ml とした。これを孔径 0.22  $\mu\text{m}$  のメンブランフィルターでろ過滅菌した後、点眼ボトルに充填し、0.5%アシクロビル点眼液とした。

アシクロビル	5 g
N-アセチルトリプトファン	58 g
サッカリン	12 g
メチルセルロース	5 g
$\epsilon$ -アミノカプロン酸	5 g
クロロブタノール	5 g
0.1N 水酸化ナトリウム水溶液	適 量
0.1N 塩酸水溶液	適 量
<u>蒸留水</u>	<u>適 量</u>
計	1000 ml

## 製剤例 2

メチルセルロース（メトロース（登録商標）SM-15：信越化学工業株式会社製）5 g を熱水に分散して冷却後、溶液が澄明になった時点で N-アセチルトリプトファン 30 g、サッカリン 6 g、アシクロビル 3 g を加え均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで 0.1N 水酸化ナトリウムを添

加した。この液にホウ酸 1 g、パラオキシ安息香酸メチル 0.26 g、パラオキシ安息香酸プロピル 0.14 g を添加し、0.1N 塩酸を少量ずつ加えて、pH を 5.5 に調整し、蒸留水を加えて 1000 ml とした。これを孔径 0.22  $\mu\text{m}$  のメンブランフィルターでろ過滅菌した後、点眼ボトルに充填し、0.3%アシクロビル点眼液とした。

アシクロビル	3 g
N-アセチルトリプトファン	30 g
サッカリン	6 g
メチルセルロース	5 g
ホウ酸	1 g
パラオキシ安息香酸メチル	0.26 g
パラオキシ安息香酸プロピル	0.14 g
0.1N 水酸化ナトリウム水溶液	適 量
0.1N 塩酸水溶液	適 量
<u>蒸留水</u>	<u>適 量</u>
計	1000 ml

### 製剤例 3

メチルセルロース（メトロース（登録商標）SM-15：信越化学工業株式会社製）5 g を熱水に分散して冷却後、溶液が澄明になった時点で N-アセチルトリプトファン 50 g、サッカリン 50 g、アシクロビル 7g を加え均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで 0.1N 水酸化ナトリウムを添加した。この液にホウ酸 1 g、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム(EDTA ナトリウム) 0.06 g、塩化ベンザルコニウム 0.05 g を添加し、0.1N 塩酸を少量ずつ加

えて、pH を 8.0 に調整し、蒸留水を加えて 1000 ml とした。これを孔径 0.22  $\mu$  m のメンブランフィルターでろ過滅菌した後、点眼ボトルに充填し、0.7%アシクロビル点眼液とした。

アシクロビル	7 g
N-アセチルトリプトファン	50 g
サッカリン	50 g
メチルセルロース	5 g
ホウ酸	1 g
EDTA ナトリウム	0.06 g
塩化ベンザルコニウム	0.05 g
0.1N 水酸化ナトリウム水溶液	適 量
0.1N 塩酸水溶液	適 量
<u>蒸留水</u>	<u>適 量</u>
計	1000 ml

#### 製剤例 4

メチルセルロース（メトロース（登録商標）SM-15：信越化学工業（株）製）20 g を熱水に分散して冷却後、溶液が澄明になった時点で N-アセチルトリプトファン 58 g、サッカリン 12 g、アシクロビル 5 g を加え均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで 0.1N 水酸化ナトリウムを添加した。この液にホウ酸 1 g、パラオキシ安息香酸メチル 0.26 g、パラオキシ安息香酸プロピル 0.14 g を添加し、0.1N 塩酸を少量ずつ加えて、pH を 5.5 に調整し、蒸留水を加えて 1000 ml とした。これを孔径 0.22  $\mu$  m のメンブランフィル

ターでろ過滅菌した後、鼻用定量噴霧器に充填し、0.5%アシクロビル点鼻液とした。

アシクロビル	5 g
N-アセチルトリプトファン	58 g
サッカリン	12 g
メチルセルロース	20 g
ホウ酸	1 g
パラオキシ安息香酸メチル	0.26 g
パラオキシ安息香酸プロピル	0.14 g
0.1N 水酸化ナトリウム水溶液	適 量
0.1N 塩酸水溶液	適 量
<u>蒸留水</u>	<u>適 量</u>
計	1000 ml

#### 製剤例 5

メチルセルロース（メトロース（登録商標）SM-15：信越化学工業株式会社製）20 g を熱水に分散して冷却後、溶液が澄明になった時点で N-アセチルトリプトファン 50 g、サッカリン 10 g、アシクロビル 3 g を加え均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで 0.1N 水酸化ナトリウムを添加した。この液にホウ酸 1g、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム(EDTA ナトリウム) 0.06 g、塩化ベンザルコニウム 0.05 g を添加し、0.1N 塩酸を少量ずつ加えて、pH を 8.0 に調整し、蒸留水を加えて 1000 ml とした。これを孔径 0.22  $\mu$  m のメンブランフィルターでろ過滅菌した後、滴瓶に充填し、0.3%アシクロビル

点耳液とした。

アシクロビル	3 g
N-アセチルトリプトファン	50 g
サッカリン	10 g
メチルセルロース	20 g
ホウ酸	1 g
EDTA ナトリウム	0.06 g
塩化ベンザルコニウム	0.05 g
0.1N 水酸化ナトリウム水溶液	適 量
0.1N 塩酸水溶液	適 量
<u>蒸留水</u>	<u>適 量</u>
計	1000 ml

#### 製剤例 6

メチルセルロース（メトロース（登録商標）SM-15：信越化学工業株式会社製）20 g を熱水に分散して冷却後、溶液が澄明になった時点で N-アセチルトリプトファン 50 g、サッカリン 50 g、アシクロビル 5 g を加え均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで 0.1N 水酸化ナトリウムを添加した。この液にクエン酸ナトリウム 2 g、パラオキシ安息香酸メチル 0.26 g、パラオキシ安息香酸プロピル 0.14 g を添加し、0.1N 塩酸を少量ずつ加えて、pH を 5.5 に調整し、蒸留水を加えて 1000ml とした。これを孔径 0.22  $\mu\text{m}$  のメンブランフィルターでろ過滅菌した後、電動式ネブライザーに充填し、0.5%アシクロビル吸入剤とした。

アシクロビル	5 g
N-アセチルトリプトファン	50 g
サッカリン	50 g
メチルセルロース	20 g
クエン酸ナトリウム	2 g
パラオキシ安息香酸メチル	0.26 g
パラオキシ安息香酸プロピル	0.14 g
0.1N 水酸化ナトリウム水溶液	適 量
0.1N 塩酸水溶液	適 量
<u>蒸留水</u>	<u>適 量</u>
計	1000 ml

#### 製剤例 7

メチルセルロース（メトロース SM-15：信越化学社製）20 g を熱水に分散して冷却後、溶液が澄明になった時点で N-アセチルトリプトファン 100 g、サッカリン 50 g、アシクロビル 9 g を加え均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで 0.1N 水酸化ナトリウムを添加した。この液にクエン酸ナトリウム 2 g、パラオキシ安息香酸メチル 0.26 g、パラオキシ安息香酸プロピル 0.14 g を添加し、0.1N 塩酸を少量ずつ加えて、pH を 5.5 に調整し、蒸留水を加えて 1000 ml とした。これを孔径 0.22  $\mu\text{m}$  のメンブランフィルターでろ過滅菌した後、アトマイザーに充填し、0.9%アシクロビル噴霧剤とした。

アシクロビル	9 g
N-アセチルトリプトファン	100 g
サッカリン	50 g
メチルセルロース	20 g
クエン酸ナトリウム	4.4 g
パラオキシ安息香酸メチル	0.26 g
パラオキシ安息香酸プロピル	0.14 g
0.1N 水酸化ナトリウム水溶液	適 量
0.1N 塩酸水溶液	適 量
<u>蒸留水</u>	<u>適 量</u>
計	1000 ml

#### 製剤例 8

メチルセルロース（メトロース SM-15：信越化学社製）20 g を熱水に分散して冷却後、溶液が澄明になった時点でサッカリン 100 g、アシクロビル 3 g を加え、均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで 0.1N 水酸化ナトリウムを添加した。この液にクエン酸ナトリウム 2 g、パラオキシ安息香酸エチルエステル 5% 予製液 0.1 ml（36v/v% エタノール溶液）を添加し、0.1N 塩酸を少量ずつ加えて、pH を 5.5 に調整し、蒸留水を加えて 1000 ml とした。これを孔径 0.22  $\mu$ m のメンブランフィルターでろ過滅菌した後、アンブレに充填熔閉し、0.3% アシクロビル内服剤とした。

アシクロビル	3g
サッカリン	100g
メチルセルロース	20g
クエン酸ナトリウム	2g
パラオキシ安息香酸エチルエステル	0.5g
0.1N 水酸化ナトリウム水溶液	適 量
0.1N 塩酸水溶液	適 量
<u>蒸留水</u>	<u>適 量</u>
計	1000 ml

#### 製剤例 9

メチルセルロース（メトロース SM-15：信越化学社製）20 g を熱水に分散して冷却後、溶液が澄明になった時点で N-アセチルトリプトファン 100 g、アシクロビル 5 g を加え、均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで 0.1N 水酸化ナトリウムを添加した。この液にクエン酸ナトリウム 5 g を添加し、0.1N 塩酸を少量ずつ加えて、pH を 8.0 に調整し、蒸留水を加えて 1000 ml とした。これを孔径 0.22  $\mu$ m のメンブランフィルターでろ過滅菌した後、アンプルに充填熔閉し、0.5% アシクロビル注射剤とした。

アシクロビル	5 g
N-アセチルトリプトファン	100 g
メチルセルロース	20 g
クエン酸ナトリウム	5 g
0.1N 水酸化ナトリウム水溶液	適 量



0.1N 塩酸水溶液	適 量
<u>蒸留水</u>	<u>適 量</u>
計	1000 ml

## 製剤例 10

メチルセルロース（メトロース SM-15：信越化学社製）20 g を熱水に分散して冷却後、溶液が澄明になった時点で N-アセチルトリプトファン 50 g、サッカリン 50 g アシクロビル 5 g を加え、均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで 0.1N 水酸化ナトリウムを添加した。この液にクエン酸ナトリウム 5 g を添加し、0.1N 塩酸を少量ずつ加えて、pH を 8.0 に調整し、蒸留水を加えて 1000 ml とした。これを孔径 0.22  $\mu$ m のメンブランフィルターでろ過滅菌した後、アンプルに充填熔閉し、0.5%アシクロビル注射剤とした。

アシクロビル	5 g
N-アセチルトリプトファン	50 g
サッカリン	50 g
メチルセルロース	20 g
クエン酸ナトリウム	5 g
0.1N 水酸化ナトリウム水溶液	適 量
0.1N 塩酸水溶液	適 量
<u>蒸留水</u>	<u>適 量</u>
計	1000 ml

## 製剤例 1 1

メチルセルロース（メトロース SM-15：信越化学社製）20 g を熱水に分散して冷却後、溶液が澄明になった時点で N-アセチルトリプトファン 100 g、ガンシクロビル 5 g を加え、均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで 0.1N 水酸化ナトリウムを添加した。この液にクエン酸ナトリウム 2.5 g を添加し、0.1N 塩酸を少量ずつ加えて、pH を 8.0 に調整し、蒸留水を加えて 1000 ml とした。これを孔径 0.22  $\mu$ m のメンブランフィルターでろ過滅菌した後、アンプルに充填熔閉し、0.5%ガンシクロビル眼内注射剤とした。

ガンシクロビル	5 g
N-アセチルトリプトファン	100 g
メチルセルロース	20 g
クエン酸ナトリウム	2.5 g
0.1N 水酸化ナトリウム水溶液	適 量
0.1N 塩酸水溶液	適 量
<u>蒸留水</u>	<u>適 量</u>
計	1000 ml

## 製剤例 1 2

メチルセルロース（メトロース（登録商標） SM-15：信越化学工業(株)社製）20 g を熱水に分散して冷却後、溶液が澄明になった時点で N-アセチルトリプトファン 50 g、サッカリン 10 g、イドクスウリジン 3 g を加え均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで 0.1N 水酸化ナトリウムを添加する。この液にホウ酸 1 g、エチレンジアミン四酢酸ナトリウム(EDTA

ナトリウム) 0.06 g、塩化ベンザルコニウム 0.05 g を添加し、0.1N 塩酸を少量ずつ加えて、pH を 8.0 に調整し、蒸留水を加えて 1000 ml とした。これを孔径 0.22  $\mu\text{m}$  のメンブランフィルターでろ過滅菌した後、点眼ボトルに充填し、0.3% イドクスウリジン点眼液とした。

イドクスウリジン	3 g
N-アセチルトリプトファン	50 g
サッカリン	10 g
メチルセルロース	20 g
ホウ酸	1 g
EDTA ナトリウム	0.06 g
塩化ベンザルコニウム	0.05 g
0.1N 水酸化ナトリウム水溶液	適 量
0.1N 塩酸水溶液	適 量
<u>蒸留水</u>	<u>適 量</u>
計	1000 ml

### 製剤例 13

メチルセルロース (メトロース (登録商標) SM-15 : 信越化学工業(株)製) 20 g を熱水に分散して冷却後、溶液が澄明になった時点で N-アセチルトリプトファン 50 g、サッカリン 10 g、トリフルオロチミジン 25 g を加え均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで 0.1N 水酸化ナトリウムを添加する。この液にホウ酸 1 g、エチレンジアミン四酢酸ナトリウム(EDTA ナトリウム) 0.06 g、塩化ベンザルコニウム 0.05 g を添加し、0.1N 塩酸

を少量ずつ加えて、pH を 8.0 に調整し、蒸留水を加えて 1000 ml とした。これを孔径 0.22  $\mu$ m のメンブランフィルターでろ過滅菌した後、点眼ボトルに充填し、2.5% トリフルオロチミジン点眼液とした。

トリフルオロチミジン	25 g
N-アセチルトリプトファン	50 g
サッカリン	10 g
メチルセルロース	20 g
ホウ酸	1 g
EDTA ナトリウム	0.06 g
塩化ベンザルコニウム	0.05 g
0.1N 水酸化ナトリウム水溶液	適 量
0.1N 塩酸水溶液	適 量
<u>蒸留水</u>	<u>適 量</u>
計	1000 ml

#### 産業上の利用の可能性

本発明により、アシクロビル、イドクスウリジンに代表されるプリン骨格又はピリミジン骨格を有する抗ウイルス剤を有効成分とする水性製剤が生理的に容認される pH 付近において調製できる。本発明の水性製剤は、抗ウイルス剤と結晶析出防止剤として N-アセチルトリプトファン及び／又はサッカリン及びそれらの薬学的に許容される塩、さらに所望により結晶析出防止補助剤として水溶性高分子を含有し、生理的に容認される pH 付近での調製及び保存が可能である。

本発明の水性製剤は、プリン骨格又はピリミジン骨格を有する抗ウイルス剤が

生理的に容認される pH 領域において水に溶解し、かつ保存中にこれら薬物の結晶析出が防止されているものである。

本発明の水性製剤は、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、吸入剤、噴霧剤、内服液剤、注射剤等として、ヘルペスウイルスに起因する感染症、即ち水痘症、ヘルペス性脳炎・髄膜炎、単純ヘルペス等及びサイトメガロウイルスに起因する感染症、後天性免疫不全症候群等の治療薬に用いることができる。

## 請求の範囲

1. プリン骨格又はピリミジン骨格を有する抗ウイルス剤、又はその薬学的に許容される塩、結晶析出防止剤及び水を含有する水性製剤。
2. 結晶析出防止剤がアセチルトリプトファン、サッカリン及びそれらの薬学的に許容される塩の中から選ばれた少なくとも一種を含む請求項 1 に記載の水性製剤。
3. さらに結晶析出防止補助剤として水溶性高分子を加えた請求項 1 又は 2 に記載の水性製剤。
4. 水溶性高分子がメチルセルロース及び／又はヒドロキシプロピルメチルセルロースである請求項 3 に記載の水性製剤。
5. 抗ウイルス剤がアシクロビル、ガンシクロビル、ビダラビン、イドクスウリジン、トリフルオロチミジン、シトシンアラビノシド、プロモデオキシウリジン、及び 5-ヨード-2-デオキシシチジンからなる群から選ばれた少なくとも一種を含む請求項 1 に記載の水性製剤。
6. pH が 3 ～ 10 である請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の水性製剤。
7. さらに薬学的に許容し得る緩衝剤、等張化剤、保存剤及び安定化剤の少なくとも 1 種を含む請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の水性製剤。
8. 水性製剤が点眼剤、点鼻剤、点耳剤、吸入剤、噴霧剤、内服液剤、注射剤のいずれかである請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の水性製剤。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/04333

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>6</sup> A61K31/505, A61K31/52, A61K9/08, A61K47/38

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>6</sup> A61K31/505, A61K31/52, A61K9/08, A61K47/38

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y A	JP, 8-268892, A (Yugen Kaisha Yuwa Shoji), 15 October, 1996 (15. 10. 96), Claims ; page 5, left column, line 2 to right column, line 2 (Family: none)	1, 5-8 3 2, 4
X Y A	JP, 7-247216, A (Kobayashi Kako K.K.), 26 September, 1995 (26. 09. 95), Claims ; page 2, right column, lines 24 to 32 ; page 3, left column, lines 20 to 28 ; Examples (Family: none)	1, 5-8 3 2, 4
X Y A	Andrew X. Chen, et al., "Solubility Enhancement of Nucleosides and Structurally Related Compounds by Complex Formation", Pharm. Res., Vol. 11, No. 3, (1994), p.398-401	1, 5-8 3 2, 4



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 "E" earlier document but published on or after the international filing date  
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
 14 December, 1998 (14. 12. 98)

Date of mailing of the international search report  
 22 December, 1998 (22. 12. 98)

Name and mailing address of the ISA/  
 Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>6</sup> A61K31/505, A61K31/52, A61K9/08, A61K47/38

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>6</sup> A61K31/505, A61K31/52, A61K9/08, A61K47/38

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y A	J P, 8-268892, A (有限会社ユーワ商事), 15. 10 月. 1996 (15. 10. 96), 特許請求の範囲及び第5頁左欄第2行~右欄第2行 (ファミリーなし)	1, 5-8 3 2, 4
X Y A	J P, 7-247216, A (小林化工株式会社), 26. 9月. 1995 (26. 09. 95), 特許請求の範囲, 第2頁右欄第24行~第32行, 第3頁左欄第20行~第28行及び実施例 (ファミリーなし)	1, 5-8 3 2, 4
X Y A	Andrew X. Chen, et.al, 'Solubility Enhancement of Nucleosides and Structurally Related Compounds by Complex Formation', Pharm. Res., Vol. 11, No. 3, (1994), p. 398-401	1, 5-8 3 2, 4

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献  
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

14. 12. 98

国際調査報告の発送日

22.12.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

上條 のぶよ



4C

9454

電話番号 03-3581-1101 内線 3452